

## CAPITULO 7. CONCLUSIONES

La industria farmacéutica se ha estado apoyando de la extensa investigación en la formación de complejos intermoleculares con ayuda del computo electrónico, esta herramienta es de gran ayuda para establecer la compatibilidad de moléculas pequeñas llamadas ligandos con moléculas grandes llamadas receptores para formar compuestos estables lo cual da lugar al problema de estudio de este trabajo, el problema del Acoplamiento Molecular, en inglés conocido como Molecular Docking.

En la primera parte se presento al Acoplamiento Molecular como ayuda para el diseño de complejos químicos, que al ser estables pueden dar paso a la formación de fármacos; permitiendo así el ahorro de tiempo y dinero al optimizar el proceso de trabajo de laboratorio.

Se realizó un estudio de las herramientas en Java disponibles para el desarrollo de programas Químico-Informáticos, donde se muestran las partes de cada herramienta que se pueden usar.

También se realizó el estudio de las funciones de optimización de energía disponibles hoy en día, se hizo especial énfasis en las versiones disponibles en APIS de Java, para finalmente describir la primera versión que se ha implementado en el proyecto molUDLAP.

Se propuso una función de energía para la interacción entre el receptor y el ligando. Esta función considera los términos de repulsión de tipo  $x^{12}$  y los términos de atracción del tipo  $x^6$ ; así como la repulsión electrostática entre los átomos de las moléculas. Se introduce un parámetro de escala para relacionar el grid que por defecto proporciona CDK con las distancias reales entre los átomos de las moléculas. Las distancias dependen de los ángulos de rotación con respecto a cada uno de los ejes coordenados, la variación de cada uno de los ángulos proporciona una nueva configuración del sistema receptor-ligando. Se llevo a cabo una primera calibración de la función de energía, se muestran los resultados obtenidos para tres sistemas y se comparan con los resultados respectivos de Docking Server. Es conveniente mencionar que esta función de energía se puede todavía mejorar si se consideran los diferentes enlaces que se presentan en el sistema y para cada uno de ellos se elige el coeficiente de Lennard Jones apropiado; más aún pudiera ser mejorada esta función si además se consideran la flexibilidad del ligando con ayuda de un término de torsión.

Se inició el análisis de algoritmos de búsqueda, y se decidió usar algoritmos genéticos para esta primera versión de molUDLAP.

Para el diseño de la interfaz se usó el lenguaje de programación Java, los archivos que contienen la información de la estructura de las moléculas se pueden obtener de una base de datos mundial llamada Protein Data Bank (PDB). Para visualizar las estructuras químicas descargadas del PDB se usó a Jmol que es un visor de código abierto escrito en Java. Para la manipulación de las moléculas receptor y ligando se usa a CDK (Chemistry Development Kit).

## LOGROS DEL PROYECTO

- Para el desarrollo del proyecto molUDLAP se ha tenido que hacer un estudio exhaustivo de las herramientas en Java disponibles para el trabajo en programas de tipo Químico-informático, y dada esa experiencia se pueden recomendar las rutas que a futuro serían las más convenientes a seguir.
- Del trabajo e investigación durante el proceso de desarrollo de molUDLAP, se ha logrado la publicación de artículos de investigación, por lo que se cuenta ya con antecedentes sobre este proyecto, lo cual indica que aún hay trabajo por realizar, y por lo mismo aún hay información por ser publicada.
- Se ha logrado en una primera aproximación fragmentar la molécula receptor y que esta molécula sea interpretada tanto en Jmol como en CDK.
- Se ha logrado la propuesta e implementación de una fórmula propia para la energía y su posterior optimización.
- Se ha logrado que Jmol (visualizador) pueda mostrar en una misma ventana las 2 moléculas que estén siendo estudiadas (visualización múltiple).
- A diferencia de los programas de paga que además de ser costosos también se tienen ocultos los procesos como si fuera una caja negra, en molUDLAP se tiene el control de estos (se sabe que está pasando y como se obtiene), y a diferencia de algunos programas gratuitos, en molUDLAP si se cuenta con que se pueden hacer los cálculos de la función de energía, que en estos otros programas casos no se pueden llevar a cabo.
- Se ha logrado establecer relación a futuro para trabajar en las mejoras de molUDLAP con profesionales de otras áreas tanto de la Universidad de las Américas Puebla, como de otras instituciones, con lo cual se marca un precedente en este tipo de trabajos dentro de la UDLAP.

## TRABAJO A FUTURO

- Si bien se ha logrado fragmentar a la molécula en cadenas (strands), se recomienda tratar de fragmentar más la molécula con la finalidad de establecer de manera más precisa el sitio activo.
- Dadas las fallas vistas en las implementaciones de energía de los proyectos CDK y Meshi, se ha comenzado en este trabajo por proponer una fórmula propia para energía, se recomienda mejorar la fórmula considerando la estructura del sistema receptor-ligando y agregando un término que tome en cuenta la flexibilidad del ligando a través de un ángulo de torsión; se recomienda ver todo lo relacionado con las tablas de mmff94 y con las tablas de Lennard Jones, para mejorar la fórmula, según la experiencia adquirida al desarrollar en estas herramientas (Meshi y MBT), se ha observado que ya no se recomienda intentar su uso, salvo que se vea una mejora significativa (actualización de versión), por lo que sería preferible trabajar de cerca con un experto en el área de Química, en especial de Química-computacional para obtener mejores resultados.
- Se ha encapsulado al algoritmo de búsqueda para que a futuro este pueda ser mejorado e inclusive removido del proyecto e intentar la implementación de otros algoritmos de búsqueda, de manera que molUDLAP en un futuro cuente con más de una opción para hacer la simulación, sirviendo esto para dar cabida a estudios de análisis comparativo.
- Los archivos de las moléculas grandes vienen en formato .PDB, sin embargo los ligandos (keys) pueden venir en otros formatos, se recomienda tratar más a detalle a estas moléculas. Por su naturaleza misma (formatos de archivo) de momento elementos como las cargas de Gasteiger solo pueden implementarse en las proteínas, por lo que existe la posibilidad de tratar este tipo de trabajos en la molécula key.